

09-05-00

A

LAW OFFICES
LERNER, DAVID, LITTENBERG, KRUMHOLZ & MENTLIK, LLP

600 SOUTH AVENUE WEST

WESTFIELD, NEW JERSEY 07090-1497

(908) 654-5000

FAX: (908) 654-7866

www.ldlkm.com

PATENTS, TRADEMARKS AND COPYRIGHTS

September 1, 2000

THOMAS M. PALISI
STEPHEN F. ROTH
KIMBERLY V. PERRY
JASON I. GARBELE
RENÉE M. ROBESON
LYNNE A. BORCHERSA
PETER A. CICALA
MICHAEL J. DOHERTY
MICHAEL J. WALLACE, JR.
MATTHEW B. DERNIER
ROBERT H. CLAUSSEN
J. KIRKLAND DOUGLASS
ROBERT J. SCHEFFEL
SCOTT S. SERVILLA

OF COUNSEL
LAWRENCE I. LERNER
DANIEL H. BOBIS
RAYMOND W. AUGUSTINA
HARVEY L. COHEN
JEFFREY S. DICKEY

*NORTH CAROLINA BAR ONLY
*NEW YORK BAR ONLY
*NEW YORK, CONNECTICUT
AND DISTRICT OF
COLUMBIA BARS ONLY

DAVID L. LERNER
JOSEPH S. LITTENBERG
ARNOLD H. KRUMHOLZ
WILLIAM L. MENTLIK
JOHN R. NELSON
ROY H. WEPNER
STEPHEN B. GOLDMAN
CHARLES P. KENNEDY
PAUL H. KOCHANOSKI
MARCUS J. MILLET
BRUCE H. SALES
ARNOLD B. DOMPIER
KEITH E. GILMAN
ROBERT B. COHEN
MICHAEL H. TESCHNER
GREGORY S. GEWIRTZ
JONATHAN A. DAVID
SHAWN P. FOLEY*

BOX PATENT APPLICATION
Assistant Commissioner For Patents
Washington, D.C. 20231

File No.: EGYPT 3.0-008
Inventor(s): Pierre Cesaro et al.
Title : USE OF NICOTINE OR DERIVATIVE THEREOF FOR THE TREATMENT
OF NEUROLOGIC DISEASES, IN PARTICULAR PARKINSON DISEASE

Dear Sir:

Enclosed herewith please find the following documents in the above-identified application for Letters Patent of the United States:

1	Pages of Abstract	Unexecuted Declaration (executed Declaration to follow)
11	Pages of Specification	One (1) return-addressed postcard
9	Number of Claims	<u>PLEASE PROVIDE FILING DATE AND SERIAL NUMBER</u>
2	Sheets of Drawings <input checked="" type="checkbox"/> A4 <input type="checkbox"/> 11"	

Please charge Deposit Account No. 12-1095 in the amount of \$950.00, calculated as follows:

Basic Fee		\$ 690.00
Additional Fees:		
Total number of claims (including multiple dependent claims):	10	
Total number of claims in excess of 20:	0 x \$18	0.00
Number of independent claims:	2	
Number of independent claims minus 3:	0 x \$78	0.00
Fee for multiple dependent claim(s) (\$260)		260.00
TOTAL FILING FEE		\$ 950.00

CONVENTION DATE: September 2, 1999 for French Appl. S.N. 9911029 is claimed.
Priority Document: ☐ Enclosed ☒ Will follow

In the event the actual fee is greater than the payment authorized above, the Patent Office is authorized to charge any deficiency to our Deposit Account No. 12-1095.

Respectfully submitted,

LERNER, DAVID, LITTENBERG,
KRUMHOLZ & MENTLIK, LLP

MICHAEL H. TESCHNER

Reg. No. 32,862

LB (LBUNEX) 98022

EXPRESS MAIL LABEL NUMBER:

EL479162272US

UTILISATION DE LA NICOTINE OU DE SES DERIVES DANS UN MEDICAMENT POUR LE TRAITEMENT DES MALADIES NEUROLOGIQUES, NOTAMMENT LA MALADIE DE PARKINSON

5 La présente invention porte sur l'utilisation de dérivés nicotiniques dans la fabrication de médicaments pour traiter la maladie de Parkinson et les atrophies multi-systématisées.

 La maladie de Parkinson et les maladies associées n'ont pas de
définition incontestée, ce qui est lié au fait que l'on en ignore encore la
10 cause.

 Le diagnostic d'une maladie de Parkinson est réalisé par un faisceau de syndromes cliniques qui se caractérise par des signes moteurs (tremblement de repos, rigidité, hypokinésie et instabilité posturale) et des déficits de nature neuropsychologique pouvant même affecter certaines
15 fonctions cognitives.

 D'autres affections dites atrophies multisystémiques peuvent, parfois, pendant plusieurs années, évoluer cliniquement comme une maladie de Parkinson. Il s'agit en particulier de l'atrophie strio-nigrique, l'atrophie ponto-cérébelleuse, ou le syndrome de Shy-Drager.

20 Les récepteurs jouent un rôle considérable dans la maladie de Parkinson car ils sont le site d'action de la dopamine libérée par l'élément pré-synoptique.

 Les récepteurs D1 sont préférentiellement stimulés par la dopamine. Ils sont situés sur la membrane post-synoptique et ils sont
25 couplés à l'activité adénylate-cyclase. Ils sont localisés dans le striatum, le noyau accumbens, le tubercule olfactif.

 Les récepteurs D2 sont stimulés préférentiellement par certains agonistes dopaminergiques comme la bromocryptine et le pyribédil.

 Nombre d'études, tant chez l'animal que chez l'homme, ont
30 démonstré que ces troubles sont en grande partie associés à une

dégénérescence chronique des neurones dopaminergiques du système nigrostriatal. Le traitement actuellement existant, et qui reste le traitement de référence, est un traitement avec la L-DOPA le cas échéant accompagné d'agonistes des récepteurs D2, tels ceux cités ci-dessus.

- 5 Néanmoins, ce type de traitement présente des effets secondaires à moyen et long terme tels des dyskinésies.

L'inconvénient induit par ces effets indésirables a encouragé la recherche d'autres thérapeutiques notamment chirurgicales comme la greffe de neurones dopaminergiques (Olanow C.W. et al (1996) Trends
10 Neurosciences 19: 102-109).

L'objectif poursuivi par ce type de greffe est le développement de l'innervation dopaminergique dans le striatum qui vient remplacer celle défaillante du patient parkinsonien. Malgré tout, cette technique est particulièrement lourde, et est, comme toute greffe, dépendante de la
15 disponibilité de neurones donneurs qui sont généralement obtenus par prélèvement chez un fœtus au cours d'une interruption volontaire de grossesse. Il semblerait néanmoins que si cette greffe, quand elle est pratiquée de façon bilatérale dans le putamen, peut améliorer la bradykinésie, l'akinésie et la rigidité chez le patient parkinsonien, elle n'a
20 pas d'effets sûrs concernant la bradyphrénie et les autres fonctions cognitives. Ce type de traitement, outre les inconvénients liés à la greffe cités plus haut, ne résout pas le problème du traitement de la maladie de Parkinson et de ses différents symptômes associés notamment sur le plan neuropsychologique (J. Doyen et al., M Medecine et Science (1999), 5:
25 XIX-XXIII).

Il a par ailleurs été observé que l'incidence de la maladie de Parkinson est significativement plus faible chez les fumeurs que chez les non fumeurs. Il a été suggéré que la nicotine possède la propriété d'activer les récepteurs cholinergiques nicotiniques par administration aiguë et de
30 provoquer une augmentation du nombre de tels récepteurs par

administration chronique de nicotine chez l'animal (D.J.K. Balfour et al., Pharmacology and Therapeutics (1996) 72, fasc 1: 51-81). Néanmoins, tous les essais de traitement à la nicotine réalisés ne l'ont jamais été au cours d'un traitement à long terme, sans interruption. Par long terme, on entend une période supérieure à trois mois. En outre, la mise au point d'un traitement associant la nicotine ou ses dérivés, la L-DOPA et les agonistes des récepteurs D2 n'a jamais été recherchée.

La mise au point d'un médicament et plus généralement d'un traitement permettant de restaurer les fonctionnalités des récepteurs dopaminergiques D1 et D2 reste un problème majeur dans le domaine des maladies neurodégénératives.

Par nicotine, on entend tant la nicotine que ses différents dérivés à partir du moment où ils sont susceptibles de se coupler aux récepteurs nicotinergiques et d'être des agonistes de ces récepteurs. A titre d'exemple, on peut citer la cationesine carboxylate de nicotine.

Les dérivés de la nicotine ont été décrits comme utilisables dans des traitements de la maladie de Parkinson. On peut citer, à ce titre, les brevets US 5,232,933 et 5,242,935. Néanmoins, dans ces brevets, la durée d'administration n'est pas donnée et les expérimentations sont effectuées sur des souris ou des rats. En outre, les symptômes classiques, que ce soit les symptômes physiques ou neuro-psychologiques ne sont pas observés. Enfin, rien n'est dit sur un traitement simultané ou séparé avec la L-DOPA et les agonistes des récepteurs D2.

Une étude réalisée par A.M. Janson et al. (1994), 655: 25-32 fait état de résultats suite également à un traitement chronique chez le rat. Le traitement dit à long terme est également dans ce cas-là de 14 jours, ce qui n'est pas comparable au traitement par le médicament selon l'invention.

La présente invention porte sur l'utilisation dans la fabrication d'un médicament pour administration de façon continue ou progressive de 0,2 à 5 mg par jour et par kilo de poids corporel chez l'homme de nicotine ou un

dérivé de celle-ci, ledit médicament étant administré de façon simultanée avec la L-DOPA à des doses au moins 30 % inférieures aux doses efficaces quand elle est administrée seule. Une dose préférée se situe entre 0,2 et 3 mg par kilo et par 24 heures.

5 Un tel médicament est destiné au traitement des maladies neuro-dégénératives, et notamment de la maladie de Parkinson et du syndrome de Gilles de La Tourette.

De façon préférée, les doses de L-DOPA administrées simultanément avec les médicaments selon l'invention sont au moins 50 %
10 inférieures aux doses efficaces quand elle est administrée seule.

Le traitement normal utilisé en routine pour traiter la maladie de Parkinson peut être constitué d'une administration quotidienne de 200 mg par jour à 1 500 mg par jour et les doses des agonistes dopaminergiques sont tout à fait aléatoires et dépendent de chaque agoniste
15 dopaminergique.

Compte tenu des effets secondaires de traitement de la L-DOPA à moyen terme, la diminution de la dose du L-DOPA de 30 voire de 50 ou 60 % par rapport à cette dose représente des avantages certains.

Le médicament selon l'invention est administré selon un protocole
20 qui implique l'augmentation progressive de doses cumulatives de nicotine ou de ses dérivés, et ce pendant trois mois consécutifs, suivi par des doses stabilisées après trois mois. L'augmentation de la dose de nicotine pendant les trois à quatre premiers mois est accompagnée d'une diminution concomitante de la dose de L-DOPA selon l'amélioration des syndromes
25 parkinsoniens constatée.

A titre d'exemple, l'administration est de 0,2 mg par kilo par 24 heures pendant trois à quatre mois, puis 1,4 à 1,5 mg par kilo par 24 heures à partir du troisième ou quatrième mois, puis, en fonction de l'amélioration des symptômes et du besoin thérapeutique du patient, la
30 dose est ajustée entre 2 et 3 mg par kilo par 24 heures.

La présente invention porte également sur une méthode de traitement des maladies neuro-dégénératives et notamment la maladie de Parkinson ou du syndrome de Gilles de la Tourette, comprenant une administration à long terme de 0,2 à 5 mg par jour et par kilo de poids corporel chez l'homme de nicotine ou un dérivé de celle-ci ; cette administration est administrée de façon simultanée à des doses de L-DOPA non actives lorsque cette dernière est administrée seule. Il s'agit d'un traitement à long terme, c'est-à-dire d'une durée minimale de quatre mois et de préférence de six mois, ce qui permet aux symptômes physiques et neuro-psychologiques de diminuer voire de disparaître, et ce de façon stable. Les symptômes étudiés sont pour les symptômes physiques : le tremblement, la rigidité axiale, la marche, la parole. Les symptômes neuro-psychologiques sont la mémoire et l'activité sexuelle.

L'évaluation clinique de l'effet du médicament selon l'invention et du procédé de traitement a été réalisée en utilisant les tests neurologiques classiques UPDRS I, II et III. Ces tests permettent de mesurer tant les effets neuro-psychologiques que les effets physiques.

Le test UPDRS I mesure sur une échelle de 0 à 4 à l'état mental compartemental ou thymique du patient, prenant comme critères notamment l'affaiblissement intellectuel, les troubles de la pensée, la dépression et la motivation / initiative.

Le test UPDRS II mesure une série de tests physiques sensitifs ou moteurs, également sur une échelle allant de 0 à 4.

Le test UPDRS III mesure l'activité motrice du patient, sur une échelle allant de 0 à 4.

Zéro indique un état normal et quatre indique une perturbation maximale.

Il est essentiel qu'un traitement avec les médicaments selon l'invention soit un traitement à long terme ; ainsi, les différents modes d'administration de ce médicament doivent être compatibles avec ce type

de traitement. En particulier, le médicament selon l'invention peut être administré par voie sous-cutanée en patch de libération rapide et lente en continu à l'aide d'une pompe de type extracorporelle. Un cathéter sous-cutané permet d'administrer en permanence la dose de nicotine requise, et adaptable par un régulateur de vitesse alimenté par des piles.

Le médicament peut également être administré par voie orale, dans une forme galénique comprenant également la L-DOPA et/ou les agonistes dopaminergiques.

Le médicament selon l'invention permet la multiplication, la simulation et l'augmentation des récepteurs nicotinergiques ainsi que des récepteurs D1 et D2 pré-synaptiques et post-synaptiques dans la zone niger-striatum, ce qui peut être mis en évidence par un examen PET (tomographie par émission de positions), en utilisant la F18-DOPA et la raclopride respectivement, selon la technique décrite dans Médecine/Sciences (1999), 15: 490-495.

L'exemple de réalisation ci-après montre les avantages inattendus du médicament selon l'invention, administré concomitamment avec la L-DOPA et du procédé de traitement de la maladie de Parkinson et de ses maladies associées.

Figures :

La figure 1 représente les doses respectives de L-DOPA, de bromocryptine et de nicotine administrées au cours du temps, exprimées en mg.

La figure 2 représente les résultats des tests UPDRS en l'absence de L-DOPA (off) ou en présence de L-DOPA (on). La dose de nicotine est indiquée par les barres blanches de l'histogramme.

Exemple 1 :

Un patient âgé de 57 ans était traité depuis 10 ans avec 800 mg par jour de L-DOPA, complétés par 30 mg par jour de bromocryptine.

Pendant une durée de six mois, des patchs de nicotine ont été

administrés au patient, d'une part en utilisant des doses croissantes pendant les trois premiers mois pour arriver à une dose de 102 mg par jour et, d'autre part en combinant deux types de patch, des patch sous forme de libération retard (patch P) et des formes à libération rapide (patch R).

- 5 Chaque patch P contient 21 mg de nicotine et chaque patch R contient 15 mg de nicotine. La cinétique d'administration pendant les douze premiers mois est représentée dans le tableau I ci-dessous.

Tableau I :

Mois	Patch P	Patch R	Doses R	Total doses/jour
1	21 mg de nicotine			21 mg
2	42 mg de nicotine			42 mg
3	63 mg de nicotine	2 doses	30 mg (LR) (2 x 15 mg)	93 mg
4	42 mg de nicotine	4 doses	60 mg (4 x 15 mg)	102 mg
5	42 mg de nicotine	4 doses	60 mg (4 x 15 mg)	102 mg
6	42 mg de nicotine	4 doses	60 mg (4 x 15 mg)	102 mg
7-12	42 mg de nicotine	4 doses	60 mg (4 x 15 mg)	102 mg

- Globalement, la dose quotidienne est de 21 mg le premier mois pour se stabiliser à 102 mg à partir du quatrième mois décomposée en 42 mg à libération contrôlée et 60 mg à libération rapide.
- 10

Doses de L-DOPA et bromocryptine :

- De façon concomitante, la L-DOPA est administrée à une dose décroissante au cours du temps ; la dose de bromocryptine, en revanche est inchangée et reste pendant toute la durée du traitement à 30 mg par jour, et ce selon le tableau II ci-dessous.
- 15

Tableau II :

MOIS	L-DOPA	Nicotine	Bromocryptine
1	800	0	30
2	800	21	30
3	800	42	30
4	600	93	30
5	400	102	30
6	300	102	30
7	200	102	30
8	200	102	30

La figure 1 représente une vue synthétique du traitement au cours du temps. L'arrêt de l'administration de nicotine au huitième mois n'a pas d'effet symptomatique.

5 **Exemple 2 : effet des médicaments selon l'invention et du traitement nicotine sur les manifestations cliniques de la maladie de Parkinson et des atrophies multisystématisées :**

L'évaluation clinique est basée sur le test à la L-DOPA et est réalisée de la façon suivante :

10 Le test UPDRS utilisé est décrit ci-dessous.

Il consiste à sevrer le patient de L Dopathérapie à 0 dose entre 12 et 24 heures avant ce test.

15 Le lendemain, toutes les demi-heures, on mesure l'état et les changements cliniques du patient pendant son blocage (période off sans L-DOPA) puis après les changements cliniques pendant le déblocage (période "on" avec L-DOPA). Le temps est chronométré.

Ce test sert à :

- diagnostiquer une maladie de Parkinson,
- mesurer la sensibilité à la L-DOPA,
- 20 - établir le choix du traitement à suivre (greffe, stimulation électrique, traitement médical).

Ce test se fait avec les mesures UPDRS telles que décrites ci-avant :

- UPDRS moteur (Echelle d'Evaluation Unifiée Pour la Maladie de Parkinson) ;

5 . UPDRS I (état mental du patient) ;

- . UPDRS II (vie quotidienne "on – off") ; ADL (pour activity daily living);

10 . Autoscoring test (test fait par le malade, vérification et constatation par le médecin des fluctuations des périodes "on – off" pendant sa journée).

Les résultats du test "off/on" du test UPDRS pendant les périodes "off/on" sont présentés dans la figure 2. Cette figure représente les valeurs respectivement en période "off" et en période "on" en présence de 30 mg de bromocryptine, et en présence de 250 mg de L-DOPA pour le premier test "on" et 187,50 mg pour le test "on" après six mois de traitement. On peut observer une diminution du score des périodes "off" sauf au septième mois de traitement du fait de l'interruption à cette époque du traitement nicotine. En revanche, les périodes "on" font apparaître une diminution constante des mesures UPDRS. Ces mesures doivent être interprétées
15 comme l'existence d'un effet curatif réel à long terme d'un traitement avec le médicament selon l'invention. Par ailleurs, le patient qui souffrait de troubles sexuels et de dysfonctionnement urinaire depuis deux ans a vu ces fonctions totalement rétablies après quatre mois du traitement.

20 De la même façon, les troubles de mémoire ont diminué ainsi que les épisodes dépressifs.

Enfin, les tableaux III et IV suivants montrent respectivement l'effet du traitement sur les manifestations physiques et sur les tests UPDRS III moteur sans et avec traitement à la nicotine.

Tableau III:

Aspect	Avant traitement à la nicotine	Avec traitement à la nicotine	Sans traitement à la nicotine	Reprise nicotine à 102 mg/kg/j
Tremblement	3	1	3	1
Rigidité axiale	2	0	1	0
Marche	2	0	1	0
Parole	2	0	2	0

Tableau IV :

Test	Sans traitement à la nicotine (jour 0)	Avec traitement à la nicotine (6 mois plus tard)
UPDRS I (état mental)	10	0
UPDRS II off (activité quotidienne, ADL)	22	10
UPDRS II on (activité quotidienne, ADL)	13	6

Il apparaît clairement que le traitement abolit totalement la rigidité axiale, et normalise la marche et la parole (tableau III). Il y apparaît également que les manifestations neuro-psychologiques de la maladie de Parkinson disparaissent entièrement dans un délai de six mois à compter du début du traitement. La diminution des tests UPDRS II en période "off" et en période "on" y apparaît également clairement (tableau IV).

10 Ce traitement ne doit pas être interrompu et les doses doivent être entretenues toujours entre 93 mg et 160 mg par jour. Selon l'amélioration clinique de chaque patient, on pourrait diminuer ou augmenter la dose journalière de la nicotine (mais jamais diminuer au-dessous de 93 mg par jour). Nous pouvons utiliser la nicotine à vie selon l'évolution clinique et des

15 symptômes des patients.

Exemple 3 : administration de la nicotine à des doses comprises entre 0,2 et 5 mg par jour et par kilo à l'aide d'une pompe à par administration sous-cutanée :

a) administration par une pompe extracorporelle :

5 Une pompe extracorporelle, de préférence portable est utilisée. Un cathéter sous-cutané permet d'administrer en permanence la dose de nicotine requise, et adaptable par un régulateur de vitesse alimenté par des piles.

b) administration par patchs rapides et lents, éventuellement
10 alimentés électriquement :

L'administration sous forme de patch avec ou sans pompe transcutanée doit être posée dans des endroits où la nicotine est absorbée de façon optimale et continue afin d'obtenir un taux sanguin efficace. De tels endroits sont de préférence les fesses ou les fosses lombaires.

15 En conclusion, si on compare les résultats obtenus avec le médicament selon l'invention, administré en synergie avec la L-DOPA à des doses sub-actives, il apparaît que, pour la première fois, on observe chez les patients un rétablissement, une diminution ou un arrêt total des syndromes caractérisant la maladie de Parkinson et des maladies
20 associées. Les résultats des tests UPDRS I, II et III montrent en outre un rétablissement clair des fonctions dopaminergiques et nicotinergiques permettant de présumer une stabilisation à long terme de ces améliorations.

REVENDECATIONS

1. Utilisation dans la fabrication d'un médicament pour administration de façon continue ou progressive de 0,2 à 5 mg par jour et par kilo de poids corporel chez l'homme de nicotine ou un dérivé de celle-ci, ledit médicament étant administré de façon simultanée avec la L-DOPA à des doses au moins 30 % inférieures aux doses efficaces quand elle est administrée seule.

2. Utilisation selon la revendication 1 dans laquelle le médicament est destiné au traitement de la maladie de Parkinson ou du syndrome de celle de la Tourette.

3. Utilisation selon la revendication 1 ou 2 dans laquelle la nicotine ou un dérivé de celle-ci est administrée avec la L-DOPA à des doses au moins 50 % inférieures aux doses efficaces quand elle est administrée seule.

4. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 3 dans laquelle le médicament comprend en outre un agoniste dopaminergique.

5. Utilisation selon la revendication 4 selon laquelle l'agoniste est la bromocryptine ou le biperidyl.

6. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 5 dans laquelle le médicament est destiné au traitement des maladies neurodégénératives pendant une durée supérieure à quatre mois.

7. Utilisation selon l'une des revendications précédentes dans laquelle le médicament est sous forme galénique permettant une libération contrôlée du principe actif.

8. Utilisation selon la revendication 7 dans laquelle le médicament est sous forme d'un patch transdermique.

9. Utilisation selon la revendication 7 dans laquelle le médicament est sous forme liquide et administré par voie sous-cutanée à l'aide d'une pompe extracorporelle.

ABREGE

La présente invention se rapporte à l'utilisation dans la fabrication
5 d'un médicament pour administration de façon continue ou progressive de
0,2 à 5 mg par jour et par kilo de poids corporel chez l'homme de nicotine
ou un dérivé de celle-ci, ledit médicament étant administré de façon
simultanée avec la L-DOPA à des doses au moins 30 % inférieures aux
doses efficaces quand elle est administrée seule.

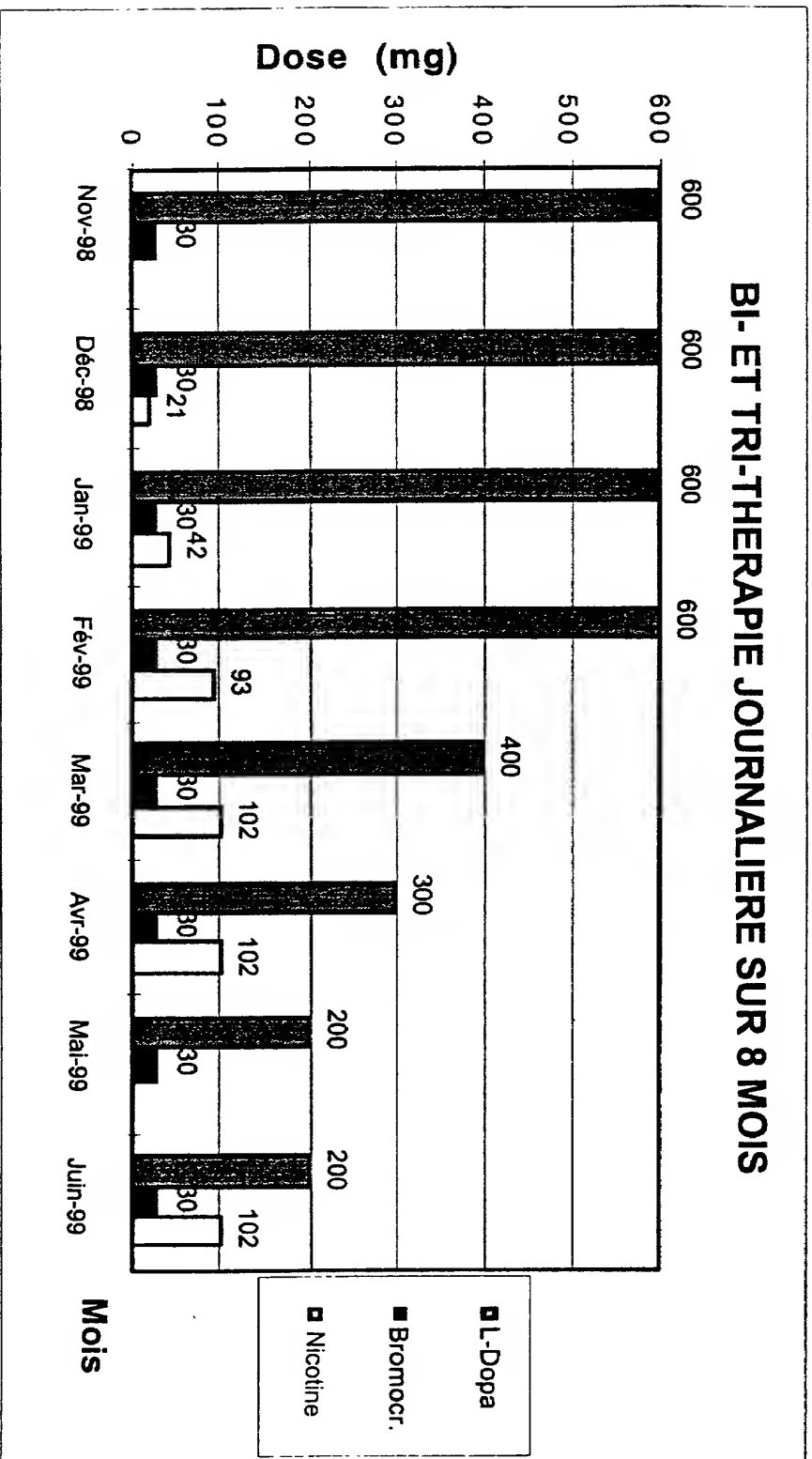


FIG. 1

TEST UPDRS L-DOPA ET QUANTITE DE NICOTINE SUR 8 MOIS

Valeurs (Off, On)

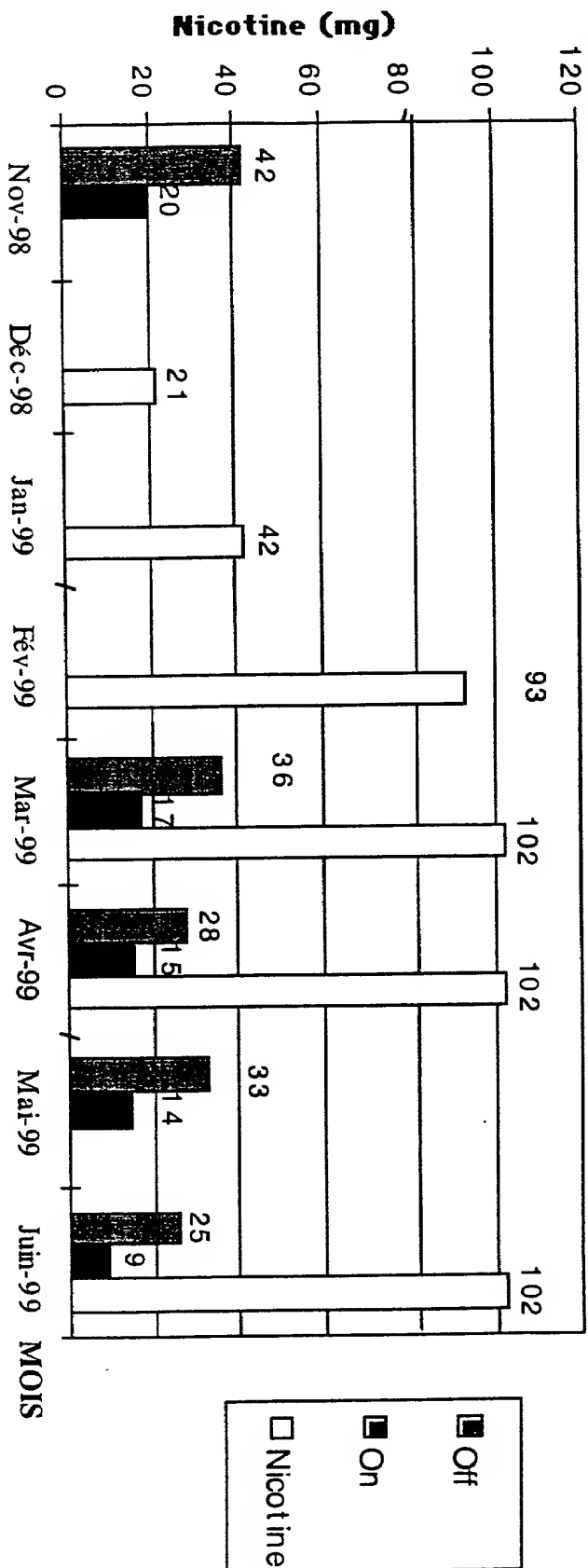


FIG. 2

DECLARATION FOR UTILITY OR DESIGN PATENT APPLICATION

ATTORNEY'S DOCKET NO.: EGYPT 3.0-008

As a below-named inventor, I hereby declare that:

My residence, post office address and citizenship are as stated below next to my name;

I believe I am the original, first and sole inventor (if only one name is listed below) or an original, first and joint inventor (if plural names are listed below) of the subject matter which is claimed and for which a patent is sought on the invention entitled:

USE OF NICOTINE OR DERIVATIVE THEREOF FOR THE TREATMENT OF NEUROLOGIC DISEASES, IN PARTICULAR PARKINSON DISEASE the specification of which

☒ is attached hereto
☐ was filed on _____ as United States Application Number or PCT International Application Number _____ and was amended on _____ (if applicable).

I hereby state that I have reviewed and understand the contents of the above-identified specification, including the claims, as amended by any amendment specifically referred to above.

I acknowledge the duty to disclose information which is material to patentability as defined in Title 37, Code of Federal Regulations, § 1.56.

I hereby claim foreign priority benefits under Title 35, United States Code, § 119(a)-(d) of any foreign application(s) for patent or inventor's certificate or § 365(a) of any PCT international application which designated at least one country other than the United States of America, listed below and have also identified below any foreign application for patent or inventor's certificate, or any PCT international application having a filing date before that of the application on which priority is claimed:

PRIOR FOREIGN APPLICATION(S)			
COUNTRY	APPLICATION NUMBER	DATE OF FILING (month, day, year)	PRIORITY CLAIMED
France	9911029	09/02/99	YES <input checked="" type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
			YES <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
			YES <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
LISTING OF FOREIGN APPLICATIONS CONTINUED ON PAGE 3 HEREOF <input type="checkbox"/> YES <input checked="" type="checkbox"/> NO			

I hereby claim the benefit under Title 35, United States Code, § 119(e) of any United States provisional application(s) listed below:

Application Number:

Filing Date:

Application Number:

Filing Date:

I hereby claim the benefit under Title 35, United States Code, § 120 of any United States application(s), or § 365(c) of any PCT international application designating the United States of America, listed below and, insofar as the subject matter of each of the claims of this application is not disclosed in the prior United States or PCT international application in the manner provided by the first paragraph of Title 35, United States Code, § 112, I acknowledge the duty to disclose information which is material to patentability as defined in Title 37, Code of Federal Regulations, § 1.56 which became available between the filing date of the prior application and the national or PCT international filing date of this application:

U.S. Parent Application Serial Number:

Parent Filing Date:

Parent Patent No.:

U.S. Parent Application Serial Number:

Parent Filing Date:

Parent Patent No.:

PCT Parent Number:

Parent Filing Date:

LISTING OF US APPLICATIONS CONTINUED ON PAGE 3 HEREOF: ☐ YES ☒ NO

POWER OF ATTORNEY: As a named inventor, I hereby appoint the following registered practitioner(s) to prosecute this application and to transact all business in the Patent and Trademark Office connected therewith: Customer Number 000530

DIRECT ALL CORRESPONDENCE TO: Customer No. 000530

I hereby declare that all statements made herein of my own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true; and further, that these statements were made with the knowledge that willful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both, under Section 1001 of Title 18 of the United States Code and that such willful false statements may jeopardize the validity of the application or any patent issued thereon.

Full name of sole or first inventor (given name, family name): **Pierre CESARO**

Inventor's signature _____ **Date** _____

Residence: **Saint-Maurice, France** Citizenship: **France**
Post Office Address: **3 rue de Sureaux, F-94410 Saint-Maurice, France**

Full name of second joint inventor, if any (given name, family name): **Gabriel VILLAFANE**

Second Inventor's signature _____ **Date** _____

Residence: **Paris, France** Citizenship: **Spain**
Post Office Address: **74 Boulevard Vincent Auriol, F-75013, Paris, France**

Full name of third joint inventor, if any (given name, family name):

Third Inventor's signature _____ **Date** _____

Residence: Citizenship:
Post Office Address:

Full name of fourth joint inventor, if any (given name, family name):

Fourth Inventor's signature _____ **Date** _____

Residence: Citizenship:
Post Office Address:

Full name of fifth joint inventor (given name, family name):

Fifth Inventor's signature _____ **Date** _____

Residence: Citizenship:
Post Office Address:

Full name of sixth joint inventor, if any (given name, family name):

Sixth Inventor's signature _____ **Date** _____

Residence: Citizenship:
Post Office Address:

Full name of seventh joint inventor, if any (given name, family name):

Seventh Inventor's signature _____ **Date** _____

Residence: Citizenship:
Post Office Address:

Full name of eighth joint inventor, if any (given name, family name):

Eighth Inventor's signature _____ **Date** _____

Residence: Citizenship:
Post Office Address:

☐ Additional inventors are being named on separately numbered sheets attached hereto.